ACADEMIE DE PARIS

FACULTE de MEDECINE SAINT-LOUIS-LARIBOISIERE

Année : 1973 THESE N° 14

Pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

GRUYER Philippe, né le 7 Septembre 1937 à CHATILLON (79)

Présentée et soutenue publiquement le 1973.

ETUDE des FONCTIONS PLAQUETTAIRES au COURS de l'EVOLUTION de 11 cas de LEUCEMIES AIGUES à NOMBRE NORMAL de PLAQUETTES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

ACADEMIE DE PARIS

FACULTE de MEDECINE SAINT-LOUIS-LARIBOISIERE

Année : 1972 THESE N°

Pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

GRUYER Philippe, né le 7 Septembre 1937 à CHATILLON (79)

Présentée et soutenue publiquement le 19

ETUDE des FONCTIONS PLAQUETTAIRES au COURS de l'EVOLUTION de 11 cas de LEUCEMIES AIGUES à NOMBRE NORMAL de PLAQUETTES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du Sang,
Médecin-Chef de l'Hôpital Saint-Louis,
Commandeur de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
En témoignage de mon profond respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0009

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques CAEN

Médecin-Chef du Service d'Hémostase
de l'Hôpital Saint-Louis,
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a constamment éclairé dans sa réalisation.
En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SAINT-PAUL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Médecin-Directeur du Centre de Transfusion
et d'Hématologie de Versailles

à qui je dois ma vocation hématologique
et qui m'a appris à connaître
les multiples aspects de cette discipline.
Qu'il soit assuré de toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur CHASSAIGNE

Médecin-Directeur Adjoint du Centre de Transfusion
et d'Hématologie de Versailles

En amical témoignage.

A Madame le Docteur Marie-Lorraine SCROBOHACI

Médecin Résident Etranger

avec qui j'ai largement collaboré
à la réalisation de cette thèse.
Qu'elle en soit remerciée.

A MA FEMME,

A MA MERE,

A MES ENFANTS,

en gage de leur amour
et de leur dévouement.

A mes maîtres dans les Hôpitaux de Paris ou de sa Région :

Monsieur le Docteur PERROT
Monsieur le Professeur GROSSIORD
Monsieur le Docteur LE SUEUR
Monsieur le Docteur VIGUIE
Monsieur le Docteur VESLOT
Monsieur le Docteur BARRE

INTRODUCTION

Au cours des Leucoses Aiguës, trois types d'anomalies plaquettaires peuvent se rencontrer :

— la thrombopénie, très fréquente dès le début de la maladie, inévitable au cours de l'évolution ;

— la thrombocytose, très rare dans les formes aiguës d'emblée mais pouvant se rencontrer en cours d'évolution, par exemple au moment de la reprise de l'activité mégacaryocytaire après une phase d'aplasie. Un chiffre de plaquettes supérieur à 300.000/mm^3 à la période initiale de la maladie serait l'indice d'une forme moins rapidement évolutive ;

— l'anomalie fonctionnelle de la plaquette. Les plaquettes sont à un taux normal dans le sang, mais elles sont qualitativement défaillantes. Cette défaillance peut résulter de diverses causes. En effet, il peut s'agir :

- d'une Mégacaryocytopénie en cours de constitution, voire déjà constituée, les plaquettes persistant dans le sang sont alors vieilles et moins aptes à remplir certaines de leurs fonctions et elles aussi vouées à disparaître très rapidement ;
- d'une Mégacaryocytopathie, les plaquettes naissant de tels mégacaryocytes rendus anormaux par la maladie qui atteint la cellule souche, ne pouvant qu'être anormales (déficit de certains constituants, enzymes, matériel énergétique, produits de stockage, anomalie membranaire) et ne pouvant satisfaire à leurs fonctions ;
- d'une perturbation du milieu dans lequel vit la plaquette. On sait en effet que les diverses étapes de l'hémostase primaire peuvent être favorisées ou, au contraire et plus souvent, inhibées par de nombreuses substances physiologiques, médicamenteuses ou résultant de métabolismes exagérés ou déviés.

Ainsi donc les anomalies plaquettaires qualitatives ou quantitatives, si fréquentes au cours d'Hémopathies malignes résultent d'une anomalie qualitative ou quantitative du mégacaryocyte ou d'une anomalie du milieu ambiant du thrombocyte.

Notre but est d'essayer de discerner au cours des leucoses aiguës ayant un nombre normal de plaquettes ,les divers types d'anomalies fonctionnelles rencontrées et d'essayer de les systématiser pour chaque catégorie de leucose.

LES LEUCEMIES AIGUES

Les leucémies aiguës peuvent se définir comme des hémopathies malignes caractérisées par l'envahissement des organes hématopoïétiques et de certains autres tissus par des cellules peu différenciées, jeunes, de la lignée blanche.

Elles se caractérisent par leur évolution encore constamment fatale, par leur survenue à tout âge quoique plus fréquentes chez l'enfant, l'adulte jeune et le vieillard.

Le tableau clinique est d'emblée évocateur, le plus souvent, à la phase d'état, associant altération de l'état général, syndrome hémorragique, fièvre, douleurs diffuses, manifestations bucco-pharyngées, splénomégalie, poly-adénopathies. Certains de ces symptômes peuvent manquer suivant le type ou le stade évolutif.

Mais c'est au début de la maladie qu'il conviendrait d'en faire le diagnostic afin de pouvoir obtenir une meilleure efficacité thérapeutique. Cette période initiale est cependant marquée de manifestations souvent insidieuses voire trompeuses (pâleur, douleurs ostéo-articulaires, angine, signes hémorragiques, signes de localisation testiculaire ou neuroméningée...).

Le diagnostic positif résulte de l'examen hématologique (Numération, Formule sanguine, Myélogramme).

— La Numération montre le plus souvent l'association à une leucocytose variable (souvent élevée mais parfois normale ou basse), d'une anémie normochrome, normocytaire plus ou moins profonde et d'une thrombopénie souvent sévère. Dans certains cas cependant l'anémie peut manquer (cas rares), le taux de plaquettes peut rester normal (ce qui a permis l'objet de cette thèse).

— La Formule Sanguine est souvent évocatrice en révélant la présence de leucoblastes.

— Le Myélogramme est indispensable pour affirmer un aussi redoutable diagnostic. Il sera, dans les formes aleucémiques, le seul examen à pouvoir l'évoquer. L'envahissement blastique est plus ou moins total au sein d'une moelle riche dans laquelle, le plus souvent, la lignée mégacaryocytaire est absente, la lignée rouge très déprimée.

— La cytochimie va permettre d'étayer le diagnostic du type cytologique de la leucose aiguë. Ce type cytologique est parfois présumé sur certains arguments cliniques (gingivite hypertrophique au cours des Leucémies Aiguës Myéloblastiques par exemple) ou sur le simple aspect morphologique en May Grunwald Giemsa.

— Le diagnostic cytologique du type est important : le pronostic est différent (meilleur dans les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques que dans les Leucémies Aiguës Myéloblastiques ou les Leucémies Aiguës monoblastiques) ; le traitement diffère (les Leucémies Aiguës Myéloblastiques sont moins sensibles aux chimiothérapies actuelles que les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques) suivant le type.

Les principales techniques cytochimiques applicables aux leucoses aiguës sont le P.A.S., les peroxydases et les estérases non spécifiques.

Elles permettent la classification suivante :

	P.A.S.	Peroxydases	Estérases
Leucémie Aiguë Myéloblastique	—	++	±
Leucémie Aiguë Lymphoblastique	++	—	—
Leucémie Aiguë Monoblastique	±	—	+++

La fréquence moyenne des divers types de Leucoses Aiguës peut s'établir de la façon suivante :

53 % de Leucoses Aiguës Lymphoblastiques,
43 % de Leucoses Aiguës Myéloblastiques,
1 % de Leucoses Aiguës Monoblastiques,
3 % de formes autres ou inclassables.

La classification actuelle des principales Leucoses Aiguës est la suivante :

Leucose Aiguë Myéloblastique :
— à Hémoblastes myélogènes,
— à Myéloblastes typiques,
— à promyélocytes,
— à blastes monocytoïdes.

Leucose Aiguë Lymphoblastique :
— prolymphoblastique (ou Leucose Aiguë Lymphoblastique, type sarcome) (type I),
— à macrolymphoblastes (type II),
— à microlymphoblastes (type III),
— prolymphocytaire (type IV).

Sous l'influence de la chimiothérapie, le malade passera le plus souvent par un stade d'aplasie au cours duquel la pancytopénie est de règle et fait courir au malade un risque infectieux et hémorragique. La rémission complète succèdera dans certains cas à cette phase d'aplasie. Elle est caractérisée comme l'état dans lequel rien ne distingue cliniquement et biologiquement le sujet malade du sujet normal ; en fait, moins de 6 % de blastes dans la moelle suffit à la définir même si persiste un certain degré de cytopénie sanguine. La rémission complète a une durée plus ou moins grande suivant l'âge, le type cytologique ; elle se terminera par une rechute qui peut être soit médullaire pure, soit étendue à l'ensemble du tissu hématopoïétique et au sang, soit extra-hématologique (méninges, testicules, yeux...). De nouvelles rémissions peuvent à nouveau être réinduites mais elles seront moins longues, moins bonnes.

Les Hémorragies au cours des Leucoses Aiguës :

— Elles sont parmi les manifestations les plus souvent révélatrices de la maladie. Elles sont quasi-constantes en phase d'état, très fréquentes en période d'aplasie thérapeutique et responsables dans plus de 50 % des cas de la mort des leucémiques.

— Elles sont avant tout cutanéo-muqueuses :
- c'est un purpura à la fois pétéchial et ecchymotique plus ou moins généralisé évoquant d'emblée la thrombopénie ;
- associé à épistaxis et gingivorragies. Il existe parfois sur la muqueuse buccale des lésions hémorragico-nécrotiques.

— Elles sont plus rarement viscérales : digestives, cérébrales, méningées... et peuvent alors causer la mort.

— Leurs causes sont multiples :

1) la thrombopénie (< 100.000 plaquettes/mm^3)
- Elle a été retrouvée, dans une récente statistique rapportée par J. Caen, Y. Sultan et J. Delobel, dès le début de maladie, avant tout traitement :
  — 141 fois sur 170 Leucoses Aiguës Lymphoblastiques,
  — 110 fois sur 138 Leucoses Aiguës Myéloblastiques,
  — 20 fois sur 27 Leucoses Monoblastiques,
  — 21 fois sur 33 transformations aiguës de Syndrome Myéloprolifératif.
- Elle résulte le plus souvent d'une insuffisance de production liée soit à l'étouffement de la moelle par l'hyperplasie blastique,
  — soit à la compétition métabolique entre cellules blastiques et cellules normales (ce qui expliquerait peut être la thrombopénie précédant certaines rechutes),
  — soit à l'aplasie post-chimiothérapique.

- Elle résulte, parfois, d'une augmentation de la destruction périphérique par coagulation intravasculaire disséminée (surtout le fait des leucoses aiguës à promyélocytes) ou par toxicité plaquettaire de certains germes (lors de septicémies) ou de certaines drogues ou par hypersplénisme (rare lors des Leucoses Aiguës) ou du fait de développement d'anticorps antiplaquettaires (exceptionnel au cours des Leucoses Aiguës).

2) Les trombopathies acquises.

3) Le déficit en certains facteurs de coagulation (VII, X, V, I) souvent consommés par une coagulopathie de consommation.

4) La fibrinolyse parfois primitive, parfois secondaire au processus de consommation.

5) A une fragilité capillaire qui peut à priori paraître isolée.

Ces diverses causes peuvent plus ou moins s'associer rendant alors le syndrome hémorragique plus sévère et moins sensible à la thérapeutique qu'on cherche à lui opposer.

LA PLAQUETTE ET SON ROLE DANS L'HEMOSTASE PRIMAIRE.

La plaquette peut être considérée comme l'élément essentiel de l'hémostase. Elle intervient à tous les niveaux de celle-ci :

1) dans l'hémostase primaire par son rôle dans la vasoconstriction, dans la résistance capillaire, dans la formation du clou hémostatique.

2) dans la coagulation par l'intermédiaire du facteur plaquettaire n° 3.

3) dans le temps thrombodynamique par son rôle dans la rétraction du caillot.

4) dans la fibrinolyse.

La plaquette naît du Mégacaryocyte après que celui-ci ait subit division et maturation. à partir de la cellule souche. La Mégaryocytogenèse comporte trois secteurs :

- un secteur de division sans maturation, correspondant aux cellules souches.

- un secteur de division et maturation nucléaire correspondant aux mégacaryoblastes. La division peut se faire soit par mitose normle (1 cellule à 2 n chromosomes donnant 2 cellules à 2 n chromosomes), soit par endomitose (1 cellule à 2 n chromosomes donnant 1 cellule à 4 n chromosomes).

L'endomitose est tout à fait particulière à la lignée mégacaryocytaire.

- un secteur de maturation seule, correspondant aux mégacaryocytes basophiles, granuleux et plaquettaires. Dans ce secteur, il y a maturation du cytoplasme, le noyau conservant un nombre fixe de chromosomes. La différenciation cytoplasmique est indépendante de l'endomitose nucléaire. Le mégacaryoblaste peut, soit accomplir une nouvelle endomitose, soit entrer dans le secteur de maturation à partir du stade à 8 n chromosomes, mais les études en autoradiographie montrent que la plupart des mégacaryoblastes entrent dans le secteur de maturation au stade de 16 n chromosomes.

Le noyau du mégacaryocyte plaquettaire va devenir pycnotique tandis que la fragmentation du cytoplasme va aboutir à la naissance des plaquettes. Chaque mégacaryocyte donne environ 3 à 4 000 plaquettes. On trouve de 2 à 10 mégacaryocytes pour 10.000 cellules médullaires.

La mégacaryocytogénèse, exclusivement médullaire chez le sujet normal dure environ 8 jours.

La durée moyenne de vie d'une plaquette est d'environ 8 à 12 jours. Elle est détruite dans le tissu réticulo-histiocytaire (rate et foie principalement).

Le taux normal est de 150 000 à 350 000/mm^3 et les données récentes amènent à considérer deux secteurs de réserve :

— une réserve immédiatement disponible (rate, pool marginal des vaisseaux) que mobilise par exemple un traumatisme ou une injection d'adrénaline ;

— une réserve moins rapidement disponible dans la moelle.

Le microscope électronique a permis d'entrer dans l'intimité de la plaquette, d'en connaître les principales structures. Rappelons seulement ici que plusieurs classes de granules ont été décrites, chacune correspondant à une fonction ou à une activité définie de la plaquette. Elles se regroupent au cœur de la cellule pour constituer le granulomère, qu'entoure l'hyalomère.

La plaquette produit sa propre énergie, grâce au cycle de Krebs. Elle est munie de tout un système enzymatique lui permettant d'assurer catabolisme et anabolisme des glucides, lipides et protides.

Il est classique de considérer dans l'hémostase primaire un temps vasculaire (vasoconstriction en amont de la lésion) et un temps plaquettaire aboutissant à la formation du thrombus blanc. En fait, il existe une interaction entre ces deux temps : la libération par la plaquette de sérotonine ou autre amine vasoconstrictive adsorbée à sa surface facilite la contraction des muscles lisses artériolaires ; la participation des plaquettes au film endo-endothélial fibrinoplaquettaire permet d'assurer une meilleure résistance vasculaire au traumatisme ; la mise à nu de fibres de collagène par le traumatisme permet d'enclencher les phénomènes aboutissant à l'obturation de la brèche.

On peut considérer trois étapes successives dans le mécanisme d'hémostase primaire :

— l'adhésion,

— l'agrégation réversible associée à la libération des constituants intraplaquettaires,

— l'agrégation irréversible.

1. **L'adhésion.** — Elle se fait aux fibres de collagène, mises à nu par la lésion vasculaire. Les plaquettes adhèrent aux bandes sombres, chargées positivement, de cette protéine fibrillaire. Elles peuvent aussi adhérer à la membrane basale des vaisseaux, qui est un collagène riche en carbohydrates et peu polymérisé, aux microfibrilles sensibles à la trypsine.

Le mécanisme de cette adhésion serait électrostatique : les plaquettes, par l'acide sialique que contient leur membrane étant chargées négativement. Seules, les plaquettes jeunes, plus lourdes, plus riches en glycogène et nucléotides, peuvent adhérer et ce, d'autant plus que le collagène est plus polymérisable. Cette étape est très rapide, ne durant que 2 ou 3 secondes, irréversible, indépendante de tout cofacteur (ions ou facteurs de coagulation).

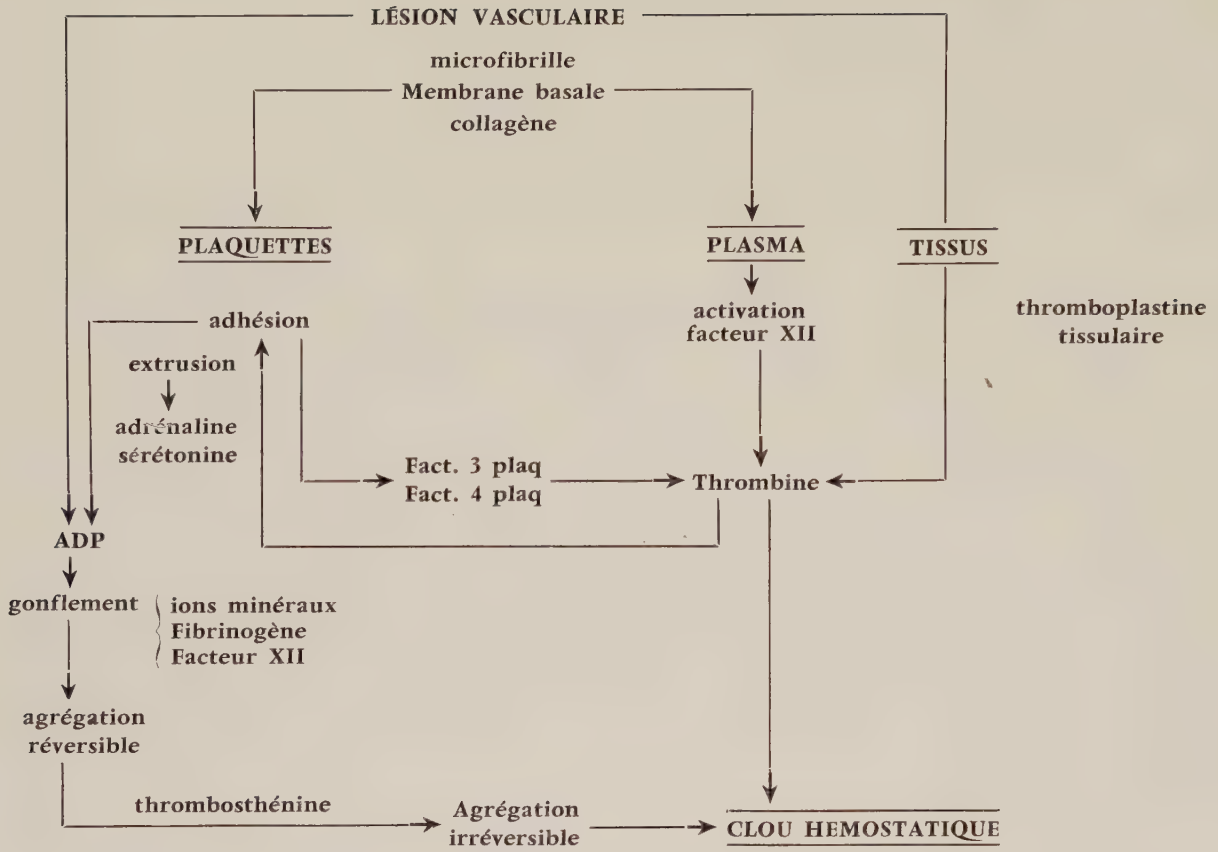
2. **L'agrégation réversible.** — Après adhésion au collagène, les plaquettes augmentent de volume et subissent un réarrangement interne. Le contact des plaquettes avec le collagène est suivi de la libération d'un certain nombre de constituants plaquettaires qui vont se retrouver dans le plasma. Les études en microscopie électronique, en biochimie cellulaire ont permis de visualiser cette extrusion qui apparaît comme un phénomène d'exocytose (sous l'influence de l'inducteur, le granule se déplace vers la membrane plaquettaire avec laquelle il se fond, formant ainsi une ouverture sur le milieu extérieur). Cette réaction de « release » est capitale pour le développement du clou plaquettaire, puisqu'elle produit de l'ADP nécessaire à l'agrégation. A signaler que seule une partie de l'ADP intraplaquettaire est libérée, qui correspond ' un pool non métabolique, non utilisé par la plaquette pour sa production énergétique. Outre cet ADP se trouvent aussi libérés le facteur plaquettaire 4, de la sérotonine et du fibrinogène, tandis que le facteur plaquettaire 3 nécessaire à la thromboplastinoformation est rendu disponible.

Les principaux inducteurs de la libération sont le collagène, la thrombine, l'adrénaline mais aussi certains complexes antigènes-anticorps, certaines endotoxines... La présence de Ca^{++}, une activité énergétique plaquettaire correcte, certaines conditions de pH, d'ionicité et de température sont également requises pour assurer une extrusion optimale.

L'agrégation réversible aboutit à former un amas plaquettaire obturant la brèche mais d'une façon non encore étanche. Les plaquettes agrégées sont encore intactes et, désagrégées restent viables. L'agrégation réversible nécessite nécessite des plaquettes jeunes possédant un système glycolytique et une membrane intacts. Le principal agent responsable de cette agrégation est l'ADP. C'est d'abord l'ADP des cellules de la paroi vasculaire et des hématies qui intervient mais en quelques secondes l'ADP intraplaquettaire prend la relève amorçant la phase dite irréversible de l'agrégation. Le Ca^{++} et le Mg^{++} sont nécessaires au développement de cette agrégation, tandis que fibrinogène et facteur thermostable (peut-être facteur XIII) semblent n'être que des catalyseurs. L'agrégation en présence d'ADP ne peut se faire qu'en présence d'une turbulence du milieu (in vitro, en l'absence d'agitation PRP + ADP ne donnent pas lieu à agrégation). Le mécanisme de cette agrégation n'est pas encore connu. Elle peut être inhibée par certaines substances · retenons seulement les inhibiteurs physiologiques tels adénosine surtout, adénosine monophosphate (AMP), inosine, hypoxanthine, produits de dégradation du fibrinogène.

3. **L'agrégation dite irréversible.** — Lorsque la quantité d'ADP libérée des plaquettes sous l'influence de la thrombine et du collagène dépasse les possibilités d'inhibition de l'agrégation résultant de la dégradation sous l'influence d'enzymes plasmatiques de l'ADP en AMP, on assiste à une irréversibilité de l'agrégation. Parallèlement, de profondes modifications apparaissent (dégranulation, formation de pseudopodes, rupture de la membrane) aboutissant à une disparition des limites cellulaires concourant à l'homogénéisation des agrégats. Des modifications biochimiques, la libération de certains constituants plaquettaires cytoplasmiques ou de membrane, comme la thrombosthénine, protéine à activité ATP asique, vont permettre la rétraction de ces agrégats pour constituer le clou hémostatique, imperméable au contenu vasculaire.

En résumé :



(d'après J. CAEN)

Ainsi nous voyons la complexité de ce phénomène, en apparence simple, qu'est la formation d'un clou plaquettaire. La séparation en différents stades de cette hémostase primaire est artificielle ; les différentes séquences s'imbriquant les unes dans les autres. De nombreux facteurs peuvent venir modifier le fonctionnement plaquettaire : des facteurs étrangers à la plaquette elle-même et liés au milieu dans lequel elle vit, des anomalies qualitatives ou quantitatives du thrombocyte.

MATÉRIEL et MÉTHODES

MATERIEL

L'étude des fonctions plaquettaires a été faite chez 15 malades atteints de Leucose aiguë, se répartissant ainsi :

7 Leucoses aiguës lymphoblastiques,
4 Leucoses aiguës myéloblastiques dont ont rapprochera,
1 Leucose aiguë dite pseudo-lymphoblastique,
2 Leucoses aiguës monoblastiques,
1 Myélofibrose aiguë.

Parmi les leucoses aiguës lymphoblastiques, 3 cas seulement seront considérés puisque les examens des fonctions plaquettaires y ont été intégralement réalisés.

RAPPORT DES CAS

LEUCOSES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES

Cas n° 1 :

LEV. Y. — Homme de 40 ans chez lequel on découvre à l'occasion d'un épisode douloureux abdominal, en février 1972, une anémie à 7,75 g d'Hémoglobine et une blastose périphérique (33 % de lymphoblastes sur 5.300 G.B.). Le Myélogramme confirme le diagnostic de Leucose aiguë lymphoblastique : la moelle est riche, renferme 94 % de blastes et de peu nombreux mégacaryocytes. Les blastes sont du type macro-lymphoblaste, PAS positif. L'examen clinique est négatif. On ne note aucun saignement.

C'est durant cette période initiale de la maladie, le 21 février 1972, que l'étude fonctionnelle des plaquettes a été pratiquée (voir au chapitre résultats).

Le traitement chimiothérapique est alors entrepris, hors protocole. Il n'aboutit pas à supprimer la blastose et est remplacé par une association cyclophosphamide-cytosine-rubidomycine. Après une période d'aplasie marquée par des accidents infectieux, la rémission complète est obtenue, le 6 avril.

Un deuxième bilan d'hémostase primaire est pratiqué, le 10 mai 1972, alors que le malade est sous traitement d'entretien mais toujours en rémission complète (voir au chapitre résultats).

Circonstances des examens plaquettaires :

	21-11-1972	10-V-72
Période de la maladie	initiale (Début maladie en déc. 1971 ; Diagnostic posé le 18 février 1972)	en rémission complète depuis le 6-IV
Caractères cliniques	RAS	RAS
Phase thérapeutique	avant tout traitement	sous traitement d'entretien par cyclophosphamide (150 mg/J) et Cytosine (150 mg/J) depuis 5 semaines

Données biologiques	Glycémie : 0,95 g/l Urée : 0,30 g/l Cholestérol : 1,70 g/l Protides totaux : 61 g (alb. 35, $\alpha 1^3$, $\alpha 2^7$, $\beta 8$, $\gamma 8$)	
Myélogramme	Richesse augmentée Blastes 94 % Mégacaryocytes $\pm$	Richesse moyenne Blastes 4 % Mégacaryocytes +
Sang périphérique	180.000 Plaquettes 4.200 G.B. dont 50 % Blastes 10 g d'Hémoglobine	350.000 plaquettes
Hémostase standard	Fibrinogène : 3,0 6 g/l T. Thrombine : N[1] Quick : 100 % P.D.F. : 20,8 μg/ml Fact 3, plaquettaire : 68"/59"	Fibrinogène : 4,35 g/l TCK : 55"/57" PDF : 7 μg/ml Fact 3. plaquettaire : 40"/48"

Cas nº 2 :

ROV. V. — Enfant de 6 ans, de sexe féminin chez laquelle, en août 1969, une profonde asthénie amène à découvrir une anémie importante (1.200.000 g). Par contre leucocytes et plaquettes sont à un taux normal. Le myélogramme révèle un envahissement blastique total.

Cliniquement, on note l'existence de quelques adénopathies cervicales, mais l'absence de splénomégalie et de tout saignement. L'étude cytologique et cytochimique des blastes permet de conclure à une Leucose Aiguë lymphoblastique, de type prolymphocytaire. Un bilan d'hémostase standard est pratiqué le 26-9-1969 en phase initiale préthérapeutique, il est normal avec Plaquettes 300.000/mm^3, Ivy à 4'30, Fibrinogène à 4,30 g/l, Quick à 80 %. L'agrégation des plaquettes est malheureusement incomplètement étudiée et à 24º : néanmoins on note une désagrégation rapide à l'ADP, sans autres anomalies.

La chimiothérapie est alors entreprise selon le protocole 01-LA-69, à partir du 27 septembre. Après une période d'aplasie, la rémission complète est obtenue le 28 octobre. Les réinductions successives prévues ont lieu sans problèmes particuliers.

Le 13 mars 1972, l'enfant étant toujours en rémission, un bilan complet des fonctions plaquettaires est pratiqué (voir au chapitre résultats). Les circonstances cliniques de ce bilan sont les suivantes :

Période de la maladie	en rémission depuis 27 mois
Etat clinique	normal : ni adénopathies, ni saignement. ni splénomégalie
Phase thérapeutique	sous phénobarbital quotidien (suite à traumatisme crânien). sous Methotrexate intrarachidien mensuel.
Myélogramme	richesse normale 4 % de blastes Mégacaryocytes ++
Sang périphérique	205.000 Plaquettes 4.600 G.B. 3.800.000 G.R.
Hémostase standard	PDF : 12,8 μg/ml TCK : 73"/67" Quick : 75 % Fibrinogène : 2,35 g/l.

Cas n° 3 :

TIL. Y. — Agé de 35 ans, cet homme attire l'attention de son médecin, en avril 1972, par une asthénie importante et prolongée. Une anémie avec 3.100.000 G.R. est découverte, que Vitamine B 12 et thérapeutique martiale ne parviennent pas à corriger. Un myélogramme est alors pratiqué : il est pauvre en Mégacaryocytes et à 55 % blastique. Les blastes sont des prolymphoblastes. Une biopsie médullaire permet de constater une augmentation de la trame réticulinique. Le bilan clinique est négatif : il n'y a ni adénopathies, ni splénomégalie, ni saignement. Il n'existe qu'un état subfébrile. C'est dans ce cadre que le bilan d'hémostase est pratiqué, s'étalant sur 3 jours, les 27 et 28 avril et 4 mai. L'agrégation plaquettaire n'est étudiée à 37° que le 28 avril (voir au chapitre « Résultats »). Le traitement antileucosique est commencé au lendemain de ce bilan. Il va induire une rémission complète, après une phase d'aplasie.

Circonstances cliniques et biologiques au moment de l'étude des fonctions plaquettaires.

Période de la maladie	28-IV
	initiale (début maladie : début avril 1972, diagnostic posé le 25-IV-72)
Caractères cliniques	RAS
Phase thérapeutique	avant tout traitement
Myélogramme	richesse normale Mégacaryocytes rares 55 % de blastes
Sang périphérique	3.000.000 G.R. 2.600 G.B. 240.000 plaquettes
Hémostase standard	Ivy : 5' Bowie : 32 % Fibrinogène : 2,50 g/l PDF : 11,2 µg/ml TCK : 55"/59".

LEUCOSES AIGUESMYELOBLASTIQUES

Cas n° 4 :

ELT. I. — De multiples épisodes infectieux localisés (anthrax) jalonnent, chez cette femme née en 1901, la période de novembre 1970 à août 1971. Certes, existait une leuconeutropénie (1.800 G.B. dont 38 % de Polynucléaires) mais ce n'est qu'en novembre 1971 qu'elle est rattachée à une leucose aiguë : le myélogramme révélant 50 % de myéloblastes (avec Corps d'Auer). Aucun traitement n'est entrepris avant que la malade, en janvier 1972, ne soit admise à l'Hôpital Saint-Louis.

L'examen clinique révèle l'existence d'adénopathies multiples ainsi que d'un purpura pétéchial sur les bras ; la splénomégalie est absente.

C'est le 17 janvier, avant toute chimiothérapie spécifique, que le bilan d'hémostase est pratiqué, dans les conditions suivantes :

Période de la maladie	initiale (mais diagnostic porté le 15-11-1971).
Caractères cliniques	Polyadénopathies pétéchies sur les bras anthrax récidivants.
Phase thérapeutique	Sous allopurinol depuis le 13 janvier (mais n'a ni antibiothérapie, ni chimiothérapie spécifique).

Données biologiques	Protides totaux : 71 g ($\alpha_1$2, $\alpha_2$6, β 8, γ 12, albumine 41)
Myélogramme	Richesse moyenne Mégacaryocytes rares 70 % de blastes (avec corps d'Auer)
Sang périphérique	1.600 G.B. 3.000.000 G.R. 70.000 Plaquettes
Hémostase standard	Ivy : 12' Rétraction ++ Quick : 100 % Fibrinogène : 2,60 g/l. Disponibilité : F_3P : 60"/57" Bowie : 44 %.

Antibiotiques et chimiothérapie antileucosique sont entrepris au lendemain du bilan ci-dessus. L'aplasie qui en résulte se complique d'accidents infectieux et hémorragiques divers plus ou moins bien corrigés par concentrés leucocytaires et plaquettaires. La malade sort de cette phase en blastose en même temps qu'apparaît et s'aggrave rapidement une insuffisance rénale. Elle décédera un mois plus tard.

Cas n° 5 :

FAN. M. — Enfant de 13 ans chez lequel, fin février 1972, apparaissent une dysphagie, une pâleur et une détérioration progressive de l'état général. Il existe des polyadénopathies, une hypertrophie amygdalienne, un état subfébrile (à 38°-38°5), un syndrome respiratoire avec toux et expectoration. Par contre, il n'y a aucun saignement et pas de splénomégalie. La Numération formule Sanguine révèle une anémie modérée, une leucocytose à 5.500 (dont 12 % de Polynucléaires), 300.000 Plaquettes. Le myélogramme révèle une moelle riche, où l'on trouve d'assez nombreux mégacaryocytes et un envahissement blastique quasi total (81 % d'éléments myéloblastiques peroxydases positifs).

Le bilan fonctionnel plaquettaire est pratiqué les 30 et 31 mars dans les conditions suivantes (voir les résultats au chapitre correspondant).

Période de la Maladie	initiale (diagnostic posé le 24 mars)
Caractères cliniques (au moment du bilan)	Polyadénopathies Yypertrophie amygdalienne Syndrome respiratoire Etat subfébrile.
Phase thérapeutique	Sous gentamycine et Keflin depuis le 27 mars 22.050 (produit dérivé de la rubidomycine) à partir du 29 mars.
Myélogramme (du 24 mars)	Richesse augmentée Mégacaryocytes présents Blastose à 81 %
Sang périphérique	5.500 G.B. sans blastes 8,50 g d'hémoglobine 355.000 plaquettes.
Hémostase standard (le 29 mars)	Ivy : 5'30 Temps Céphaline Kaolin : 55"/59" Quick 65 % avec V 100 % VII + X 35 % II 75 % Temps de Thrombine : 16"/15" Bowie : 22 % Fibrinogène : 5 g/l.

L'aplasie est obtenue sous le seul « 22.050 », dérivé de la rubidomycine et le malade en sortira, le 20 avril en rémission complète. Il suivra alors un traitement d'entretien de 6 mercaptopurine et méthotrexate.

Cas nº 6 :

NOE. P. — Né en 1957, cet enfant de sexe masculin présente en octobre 1971 une profonde anémie (1.900.000 G.R.) avec erythroblastose sanguine, une hépatosplénomégalie, quelques adénopathies et une éruption purpurique sur le tronc. Outre l'anémie, la numération formule sanguine met en évidence une hyperleucocytose à 11.800 G.B./mm³ (dont 42 % polynucléaires et 12 myéloblastes), 120.000 plaquettes, dont certaines paraissent, sur lame, dystrophiques. Le myélogramme du 8-10-1971 montre une moelle de richesse normale où se trouvent des Mégacaryocytes et 15 % de blastes ; les éléments de la lignée rouge portent des troubles de maturation et sont augmentés en nombre. Il s'agit donc d'une Leucose Aiguë Myéloblastique partielle de l'enfant avec troubles de maturation de la lignée rouge.

Après une phase d'amélioration, voire de rémission... spontanée (seules quelques transfusions ont eu lieu), on constate la rechute de l'anémie qui se double lors d'une thrombopénie modérée (120.000 plaquettes/mm³).

Un nouveau myélogramme pratiqué à la mi-novembre 1971, retrouve la forte érythroblastose et 8 % de blastes avec corps d'Auer. Aucun traitement spécifique n'est alors entrepris.

Un bilan d'hémostase avec étude fonctionnelle des plaquettes est pratiqué le 20-1-1972 (voir les circonstances cliniques et biologiques de l'examen à la fin de l'exposé de ce cas et les résultats de l'étude fonctionnelle au chapitre « Résultats »).

Devant la persistance des signes cliniques (splénomégalie et anémie) et de la discrète mais réelle blastose médullaire, un traitement d'entretien par 6 mercaptopurine (100 mg/jour) et méthylglyoxal (300 mg I.M./semaine) est entrepris à dater du 13-3-72. Une corticothérapie sera ajoutée un mois plus tard pour tenter de limiter la déglobulisation.

C'est avant toute corticothérapie que le deuxième bilan fonctionnel plaquettaire est pratiqué, le 17 avril (voir au chapitre « Résultats »).

Par la suite, la blastose va augmenter : en juin 1972, il y a 50 % de myéloblastes au sein d'une moelle très riche ; la thrombopénie s'amorce elle aussi (70.000 plaquettes/mm³ le 19 juin).

CIRCONSTANCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES EXAMENS FONCTIONNELS DES PLAQUETTES

	20-1-72	17-4-72
Période de la maladie	Maladie évoluant depuis 4 mois : premiers symptômes en octobre 1971 ; diagnostic posé le 8-10-71.	Evolution depuis > 6 mois.
Caractères cliniques (au moment du bilan)	Hépato-splénomégalie.	Hépato-splénomégalie.
Phase thérapeutique	Avant tout traitement	Sous traitement d'entretien par 6 M.P. (2 comprimés par jour) et Méthylglyoxal (300 mg I.M. par semaine) depuis le 13-3-1972.
Données biologiques	Protides totaux : 67 g/l	Richesse normale, Mgc±, 2 % de blastes, 58 % de série rouge.
Myélogramme	Richesse normale, Mgc+, 12 % de blastes (avec Auer). Troubles maturation de la lignée rouge.	Anémie avec érythroblastémie et myélémie. 8.000 G.B.

Sang périphérique	2.000.000 G.R. 345.000 Plaquettes	2.890.000 G.R. 350.000 plaquettes
Hémostase standard	Ivy : 10' Bowie : 30 % Disponibilité Fact. 3. Plaquettes : 70"/62". Fibrinogène : 2,20 g/l. Quick : 75 %. Complexes Solubles : — Temps de Trombine : 17"/18".	Ivy : > 23'. Bowie : 66 %. Disponibilité F_3P 66"/64". Quick : 70 %.

Cas n° 7 :

NO. S. — Depuis plusieurs mois se répètent épisodes fébriles et algies diffuses lorsque, en novembre 1970, une blastose sanguine est découverte, chez cette femme de 53 ans. L'examen clinique est négatif ; la Numération sanguine révèle 2.000.000 de G.R., 10.000 G.B. dont 50 % de blastes, 210.000 Plaquettes. La moelle est riche et à 72 % blastique (myéloblastes malins). Un traitement par 22.050 (dérivé de la rubidomycine) est institué à partir du 25 novembre. Il entraîne une aplasie d'où la malade sort en rémission complète. Pendant plusieurs mois, le traitement d'entretien sera poursuivi, associant 6 Mercaptopurine et méthylglyoxal, mais il devra fréquemment être interrompu pour cause de leuconeutropénie. En juillet 1971, une rechute hématologique est constatée (34 % de blastes dans une moelle de richesse normale). Un nouveau traitement de 22.050 est entrepris qui entraînera une nouvelle aplasie d'où la malade sortira avec une moelle encore largement blastique. Le bon état général relatif permet de laisser la malade avec seulement un traitement d'entretien (associant 6 mercaptopurine quotidien et méthotrexate hebdomadaire).

Cependant en décembre 1971, la reprise d'un état fébrile amène à reprendre une chimiothérapie intensive (rubidomycine-cyclophosphamide-cytosine) sous antibiothérapie et transfusions leucocytaires. La période qui suit cette intense thérapeutique est marquée d'incidents hémorragiques multiples que les culots plaquettaires ne parvienent que difficilement à juguler. L'aplasie est à nouveau obtenue, mais est suivie d'une reprise d'activité blastique au sein de la moelle. Paradoxalement, les plaquettes voient leur taux s'accroître et d'inférieures à 100.000, atteignent 380.000 le 21 janvier, 620.000 le 24 janvier. Cependant Mme N. a reçu une corticothérapie sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg/J du 17 au 27 janvier. C'est à cette période que le bilan fonctionnel plaquettaire est pratiqué (voir au chapitre « Résultats », dans les circonstances suivantes :

Période de la maladie	25-1-1972 En rechute (début maladie septembre 1970) Diagnostic posé le 24-11-70. Rémission complète le 28-12-70. Rechute le 28-7-71.
Caractères cliniques	Abcès au pied.
(au moment du bilan)	Fièvre à 38°5.
Phase thérapeutique	Sous Hémisuccinate d'Hydrocortisone 200 mg/J depuis le 17 janvier. Sous Antibiotiques (gentamycine, Keflin, colimycine). Sous Antimycosiques (Mycostatine, fongizone). A reçu un flacon d'albumine humaine le 24-1-1972.
Myélogramme	Richesse moyenne Mgc. présents Blastes 44 %
Sang périphérique	200 G.B. 620.000 Plaquettes

Hémostase standard	Ivy : > 25' Bowie : 16 % Disponibilité F_3P 57"/49" Quick : 98 % Temps Thrombine : 24"/18" Fibrinogène : 4,30 m/l.

Le malade sort de l'hôpital, aucun traitement efficace ne pouvant lui être administré, avec prescription de 6 mercaptopurine, d'hydroxyurée et de prednisone. Mais la malade décèdera le 22 avril 1972 dans tableau de collapsus, d'anémie et d'ictère rétentionnel.

On rapprochera du groupe des Leucoses Myéloblastiques une forme particulière de Leucose Aiguë.

Cas nº 8 :

KOI. P. — Femme de 46 ans, présentant des douleurs osseuses en octobre 1971. On note à cette période une Vitesse de Sédimentation à 80 mm à la première heure et une anémie modérée qui va cependant aller en se majorant dans les semaines suivantes, amenant à pratiquer, le 3-1-72, un myélogramme. Celui-ci est envahi de blastes : l'aspect de ces blastes au May-Grünwald-Giemsa est celui de lymphoblastes tandis que la cyto-chimie, avec une réaction peroxydase +, permet de les rattacher aux myéloblastes, d'où le nom de leucose aiguë pseudo-lymphoblastique que le cytologiste a donné à cette forme.

L'examen clinique est négatif ; il n'y a, en particulier, aucun saignement. C'est le 10 janvier, durant cette période initiale de la maladie, que le premier bilan fonctionnel plaquettaire est réalisé (voir les circonstances de ce bilan à la fin de l'exposé du cas et voir également au chapitre « Résultats »). Le traitement d'attaque est entrepris le 10 janvier, par « 22.050 » et la malade recevra 200 mg/J pendant 5 jours consécutifs. Une aplasie suit cette cure, elle sera marquée par des accidents infectieux responsables d'un état hautement fébrile durant une quinzaine de jours et par des accidents hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses) nécessitant l'apport de culots plaquettaires.

Cette période d'aplasie est suivie d'une rémission complète qui permet la prescription d'un traitement d'entretien par 6 mercaptopurine quotidienne et méthotrexate hebdomadaire. C'est alors qu'est pratiqué le deuxième bilan fonctionnel plaquettaire (voir au chapitre « Résultats »), le 24-3-72. A partir de cette date, le méthotrexate est remplacé par le méthylglyoxal. La malade sera revue ensuite les mois suivants à l'occasion de ces réinductions. Elle est toujours en rémission complète en juillet 1972.

CIRCONSTANCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
DU BILAN FONCTIONNEL PLAQUETTAIRE

	10-1-72	24-3-72
Période de la maladie	initiale (début maladie : octobre 1971, diagnostif porté le 3-1-72).	En rémission depuis 1 mois 1/2
Caractères cliniques	Examen clinique négatif (ni hépato, ni spléno-mégalie, ni saignement, ni adénopathies).	R.A.S.
Phase thérapeutique	Sous allopurinol depuis 48 h. Pas d'autres thérapeutiques.	Sous traitement d'entretien par 6 Mercaptopurine quotidienne et methotrexate hebdomadaire.

Données biologiques	Uricémie : 50 mg Protides totaux : 70 g. (alb. 30, α glob. 12) Cholestérol total : 1,80 g/l	
Myélogramme	Richesse augmentée 100 % de blastes (pseudo-lymphoblastes peroxydases ++) Mégacaryocytes très rares.	Richesse moyenne Mégacaryocytes présents 0 % de blastes
Sang périphérique	Hématocrite : 27 % Hémoglobine : 9 g 1.800 G.B. avec 15 % blastes et 25 % polys. 180.000 Plaquettes	Hématocrite : 34 % 7.000 G.B. 200.000 Plaquettes
Hémostase standard	Rétraction +++ Temps Trombine : 19"/17" Fibrinogène : 4,30 g/l Bowie : 24 % - Ivy : 8' Fact. 3. Plq. 74"/59" PDF : 22.4 μg/ml Quick : 75 % (V 95 %, VII+X 100 %, II 100 %) Consommation prothr. : 35 %.	Fact. 3 Plq 72"/65" Bowie : 22 % Ivy : 10' Fibrinogène : 4 g/l.

Cas n° 9 :

COM. J. — Etat subfébrile et altération rapide de l'état général amènent à pratiquer chez cette femme de 47 ans, à la fin de novembre 1971, un Numération Formule Sanguine. Celle-ci révèle une légère anémie mais surtout une hyperleucocytose (22.400 G.B.) avec 48 % d'éléments blastiques (monoblastes).

C'est durant cette période initiale de la maladie que le bilan fonctionnel plaquettaire est pratiqué, le 10-12-71 (voir au chapitre « Résultats »). Les circonstances cliniques, biologiques et thérapeutiques de ce bilan sont les suivantes :

Période de la maladie	initiale (début maladie mi-novembre 1971, diagnostic posé le 29 novembre)
Caractères cliniques	Polyadénopathies.
(au moment du bilan)	Ni splénomégalie ni saignement
Phase thérapeutique	Avant tout traitement
Données biologiques	Urée : 0,50 g/l Uricémie : 45 mg/l Protides totaux : 77 g (alb. 39 g, γ glob. 20 g).
Myélogramme	Richesse augmentée 96 % de blastes Mégacaryocytes nombreux.
Sang périphérique	36.000 G.B. avec 70 % de blastes 275.000 plaquettes
Hémostase standard	Rétraction +++ PDF : 20,8 µg/ml Fibrinogène : 4,30 g/l Quick : 82 % F_3P : 66"/66" Complexes solubles — Ivy : 6'30

Le traitement antileucosique est entrepris le 10 décembre par la rubidomycine. L'aplasie est complète le 17 décembre. Accidents infectieux et hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses aux points de piqûre) compliquent cette période. La malade décède brutalement le 28 décembre dans un tableau d'hémorragie cérébrale.

Cas n° 10

LOI. R. — A l'âge de 65 ans cet homme présente une éruption se généralisant rapidement, faite de nodules et de placards violacés non prurigineux. Une N.F.S. demandée alors, le 3-4-70, donne 4.460.000 G.R., 182.000 G.B. dont 94 % de blastes - 130.000 plaquettes. Le Myélogramme est envahi à 97 % de monoblastes (confirmés par la cytochimie), est riche et comporte de nombreux mégacaryocytes.

L'étude fonctionnelle des plaquettes est réalisée le 13 avril dans le contexte suivant :

Période de la maladie	initiale (début maladie : mars 1970, diagnostic posé le 3 avril)
Caractères cliniques	Hépatomégalie
(au moment du bilan)	ni splénomégalie ni adénopathies.

Thérapeutique	Sous hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg/J depuis le 11 mars. Allopurinol depuis le 10 avril Keflin-gentamycine.
Données biologiques	Protides totaux : 78 g/l (albumine : 39 g, $\alpha 1^4$, $\alpha 2^6$, $\beta 7$, $\gamma 22$ g)
Myélogramme (le 8 avril)	Richesse augmentée Mégacaryocytes nombreux 97 % monoblastes
Sang périphérique	Forme hyperleucocytaire (200.000 G.B.) 96 % de blastes 120.000 plaquettes 10 g Hémoglobine
Hémostase standard	Ivy : > 25' Rétraction nulle. Quick : 65 % (V 50 %, VII+X 90 %, II 54 %) Fibrinogène : 5,5 g/l Temps Thrombine : 21"/15" Temps Coagulation : 10'30.

La chimiothérapie par asparaginase est commencée le jour même de ce bilan mais l'évolution sera très vite mortelle, la thrombopénie apparaît et s'accroît rapidement, l'insuffisance rénale progresse et c'est dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire, d'hyperazotémie et d'hémorragies digestives que décèdera le malade, le 15-4-70.

MYELOFIBROSE AIGUE

Cas n° 11

SOU. R. — En novembre 1971 asthénie et amaigrissement attirent l'attention de ce malade de 67 ans. Le médecin découvre une splénomégalie importante, existant probablement depuis au moins plusieurs mois (le malade ressentait depuis longtemps une sensation de pesanteur de l'hypocondre gauche). La N.F.S. montre 60.000 G.B. dont 60 % de blastes et une discrète myélémie ; les plaquettes sont à un taux normal. La moelle sternale révèle un envahissement partiel (50 %) par des blastes d'aspect myéloblastique mais estérases ++. Des examens complémentaires (biopsie médullaire montrant un certain degré de sclérose, caryotype sur moelle ne montrant pas de chromosome Ph_1, épreuve Fer-Cr isotopique), l'ancienneté de la splénomégalie et la présence sur le frottis de sang d'une myélémie, permettent de rattacher les symptômes ci-dessus à la transformation aiguë d'un syndrome myéloprolifératif et probablement d'une splénomégalie myéloïde. Signalons en outre, le 30 novembre, des Phosphatases alcalines leucocytaires normales, un Coombs direct positif de type γ G, une hyper γ globulinémie.

Un traitement par allopurinol et colchicine est entrepris (en raison d'une uricémie à 102 mg) préventivement au traitement par hydroxyurée. Le 24 janvier, à l'occasion d'une nouvelle consultation, un bilan fonctionnel plaquettaire est réalisé.

(Voir les circonstances de ce bilan à la fin de l'exposé de ce cas, et voir au chapitre « Résultats ».)

Le 1er février survient une hématémèse qui amène à constater l'existence d'une tumeur ulcérovégétante de l'estomac, infiltration spécifique au cours de ce syndrome myéloprolifératif acutisé : Allopurinol, hydroxyurée et 6 mercaptapurine sont prescrits au long cours.

Le 10 mai, un nouveau bilan d'hémostase est pratiqué (en voir les résultats au chapitre « Résultats »).

L'état général s'altère, Hépato et Spléno-mégalie sont retrouvées accrues ; il existe quelques épisodes diarrhéiques intermittents. Des transfusions sont nécessaires.

CIRCONSTANCES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES
DU BILAN FONCTIONNEL DES PLAQUETTES

	24-1-72	10-5-72
Période de la maladie	Début maladie ancien (il existait déjà une splénomégalie en juin 1970) Diagnostic évoqué le 19-11-71.	
Caractères cliniques	Splénomégalie ++	Etat général médiocre. Hépato-splénomégalie.
	Hémorragies digestives en février 1972, amenant à poser le problème d'une infiltration blastique de l'estomac.	
Phase thérapeutique	Sans aucun traitement depuis fin décembre (sauf vitamines)	Sous Hydroxyurée et 6 mercapto-purine depuis mars 1972.
Myélogramme	Richesse moyenne Blastose : 45 % Mégacaryocytes présents	Moelle pauvre Mégacaryocytes présents Blastose : 15 %
Sang périphérique	92.800 G.B. (dont 52 % de blastes) 2.800.000 G.R. 440.000 plaquettes	Anémie (1.950.000 G.R.) avec Myélémie et érythroblastémie 7.000 G.B. 110.000 plaquettes.
Hémostase standard		Ivy : 15' Bowie : 0 % PDF : 7 μg/ml Fibrinogène : 4 g/l F_3P : 67"/48" T.C.K. : 59"/57"

METHODES

1) **Numération des plaquettes :**

Elle est réalisée avec la technique à l'Unopette qui utilise une solution d'oxalate d'ammonium et présente l'avantage d'une dilution plus exacte, d'une hémolyse plus rapide et d'une solution moins sujette à souillure.

Valeurs normales : entre 150.000 et 350.000/mm^3.

2) **Temps de saignement :**

Il est déterminé selon la méthode d'Ivy modifiée par BORCHGREVINK, à partir d'une incision unique d'1 cm de longueur sur la face antérieure de l'avant-bras, sous une pression permanente de 4 cm de mercure.

Valeur normale : entre 4 et 10 minutes.

3) **Etude de la rétention des plaquettes sur billes de verre :**

Elle est réalisée selon la technique de Bowie et met en jeu la propriété d'adhésivité des plaquettes. 10 ml de sang total prélevé sur héparine passent en un délai standardisé (3,1 ml/minute) sur des billes de verre calibrées d'un volume constant. La différence entre le nombre de plaquettes dans l'échantillon de sang avant et après passage sur ces billes de verre permet de calculer le pourcentage de plaquettes retenues.

Valeur normale : entre 30 et 45 %.

4) **Dosage du Fibrinogène :**

Il est déterminé par pesée de la fibrine séchée, obtenue à partir du fibrinogène sous l'action d'une solution de thrombine calcique.

Valeur normale : 2 à 4 grammes par litre de plasma.

5) **Temps de céphaline Kaolin :**

On détermine le temps de recalcification d'un plasma déplaquetté, sous un volume de 0.1 ml, en présence de céphaline (0,1 ml), de kaolin (0,1 ml) et de chlorure de calcium (0,1 ml) [ce dernier réactif étant ajouté après 2 minutes d'incubation à 37° du mélange précédent].

Les résultats sont comparés à ceux obtenus avec le plasma témoin.

Valeur normale : Temps du Témoin $\pm$ 10".

6) **Dosage des produits de dégradation du Fibrinogène :**

Il est effectué suivant la méthode inmmunologique d'inhibition de l'hémagglutination de globules rouges humains de groupe O recouverts par tannage de fibrinogène.

Le sang servant à ce dosage est recueilli sur iniprol, sans anticoagulant et testé 4 heures après incubation à 37°.

Valeur normale : < 15 μg/ml.

7) **Etude de la disponibilité du facteur 3 plaquettaire :**

Elle est réalisée selon la technique de Hrodek et Rabiner qui consiste à mesurer le temps de recalcification d'un mélange à parties égales du plasma à étudier dont le nombre de plaquettes a été ajusté à 50.000/mm³ (par dilution du PRP en PPP autologue) et de célite (à la concentration de 15 mg/ml).

Valeur normale : Temps du Témoin (généralement compris entre 52 et 72") : ± 10".

8) **Etude de l'agrégation plaquettaire :**

Elle a été réalisée selon la méthode photométrique avec agitation continue, à 37°, et avec enregistrement graphique automatique. On a utilisé le titrateur de Born MK_3 dérivé de l'absorptiomètre EEL.401 et branché sur un enregistreur linéaire dont le papier se déroule à la vitesse de 4 cm à la minute.

Réactifs :

— Sang prélevé sur citrate de sodium 3,8 % (à raison d'un volume de citrate pour 9 volumes de sang). Le PRP est obtenu par centrifugation à 1.200 tours par minute pendant 10 minutes ; le Plasma pauvre en plaquettes (PPP) est obtenu par centrifugation à 4.500 tours par minute pendant 30 minutes.

On ajuste le nombre de plaquettes dans le PRP à 250.000/mm³ par dilution en PPP autologue.

— ADP (Stago) utilisé aux concentrations successives finales de 5 µM, 2 µM et 0,5 µM (concentrations obtenues extemporanément en tampon Michaelis).

— Collagène, purifié et repolymérisé de peau de veau à la concentration finale de 40 µg/ml en tempon Tris.

— Fibrinogène bovin à 6 mg/ml.

Technique : les tests d'agrégation ont été effectués à partir d'un mélange de PRP malade ajusté à 250.000 plaquettes/mm³ et de l'inducteur, sous un volume total de 1 ml, à raison de :

— 0,9 ml du PRP + 0,1 ml d'ADP ou de fibrinogène bovin,

— 0,75 ml du PRP + 0,25 ml de collagène.

Les variations de Densité Optique du Plasma en fonction du temps sont enregistrées graphiquement et automatiquement.

Résultats : Ils ont été exprimés en pourcentage de vélocité d'agrégation. La vélocité traduit la vitesse d'agrégation des plaquettes en présence de l'agent inducteur. Elle est mesurée par la tangente à la pente maximale de diminution de la densité optique.

Les valeurs considérées comme normales sont :

— pour l'ADP à 5 µM	39 ± 9 %
— pour l'ADP à 2 µM	35 ± 8 %
— pour l'ADP à 0,5 µM	13 ± 6 %
— pour le collagène	24 ± 14 %
— pour le fibrinogène bovin.....	19 ± 14 %

Pour le collagène, il a également été tenu compte du temps de latence qui représente l'intervalle de temps entre l'introduction dans le tube du collagène et le début de l'agrégation. Il s'exprime en minutes et est normalement compris entre 1' et 2'.

9) **Activité agrégante du sérum :**

Elle est réalisée à partir de plasma, défibriné par adjonction de thrombine, selon la méthode de Caen et Michel avec mesure photométrique.

— Le plasma du malade est ajusté à 250.000 plaquettes/mm³ par dilution en PPP autologue, défibriné par solution de thrombine et utilisé sous un volume de 0,2 ml.

— On détermine l'activité maximale agrégante, 5 minutes après adjonction de thrombine et l'activité résiduelle, 30 minutes après cette même adjonction de thrombine, en ajoutant à 0,8 ml de PRP substrat normal (lui aussi de 250.000 plaquettes/mm³), 0,2 ml du PRP malade prélevé au bout des deux délais ci-dessus

— Les résultats sont exprimés en vélocité d'agrégation.

Normalement : activité maximale : 26 ± 14 %
activité résiduelle : 15 ± 15 %.

Une diminution de cette activité agrégante traduit une anomalie de libération de l'ADP des plaquettes du malade sous l'influence d'un inducteur, la thrombine.

10) **Etude des populations plaquettaires :**

Par ultracentrifugation différentielle sur gradient discontinu de saccharose, on parvient généralement à isoler à partir d'un plasma riche en plaquettes, 4 populations plaquettaires appelées A, B, C et D. A l'aide d'un analyseur à ultraviolets, on peut obtenir le profil plaquettaire.

Les populations C + D, les plus lourdes, représentent les plaquettes jeunes pourvues de tout leur matériel énergétique.

A l'état normal : $C + D = 71\ \% \pm 9$.

11) **Etude de l'agrégation des plaquettes filtrées :**

Pour établir si des anomalies d'agrégation observées sont dues à des modifications plaquettaires ou à des anomalies plasmatiques, on a isolé les plaquettes de leur plasma par filtration sur Sépharose 2B (selon la technique de Tangen modifiée). Ces plaquettes sont alors remises en suspension sous un volume de 0,1 ml dans un volume égal de PPP soit témoin, soit autologue. A cette suspension sera ajouté l'agent inducteur sous un volume de 10 μ l, et on étudiera à l'agrégomètre la courbe d'agrégation.

Les inducteurs utilisés dans notre étude sont l'ADP à 25 μM de concentration finale et l'ADP à 2,5 μM.

Si V_1 et V_2 représentent les vélocités d'agrégation à ces deux doses d'ADP respectives, la différence $V_1 - V_2$ représente la susceptibilité d'agrégation à l'ADP des plaquettes étudiées.

Chez un sujet normal cette différence $V_1 - V_2$ est d'environ 18 %, les plaquettes agrégeant plus aux fortes doses qu'aux faibles doses, ce qui paraît logique.

RESULTATS

L'ensemble des résultats de l'étude des fonctions plaquettaires au cours des cas observés est résumé en 9 tableaux commentés (tableaux 3 à 11).

TABLEAU N° 1

Rappel des cas étudiés.

— Examen des fonctions plaquettaires dans 15 cas de leucémies aiguës avec nombre normal de plaquettes.

	Nombre de cas	Nombre d'examens	Avant traitement	Au cours du traitement	Au cours de la rémission
L.A.L.	7 (4)	14	8	3	3
L.A. Myélob.	5 (2)	10	4	5	1
L.A. Monobl.	2	3	1	2	
Myélofibrose aiguë ..	1	3	2	1	

Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre d'enfants (moins de 15 ans).

— 7 leucémies aiguës lymphoblastiques ont été examinées dont 4 chez des enfants ; 14 examens ont été pratiqués : 8 avant tout traitement, 3 en cours de traitement et 3 en période de rémission. Seuls 3 cas ont été considérés puisque les fonctions plaquettaires y ont été intégralement réalisées.

— 5 leucémies aiguës myéloblastiques ont été examinées dont 2 chez des enfants. Dans ce groupe, un cas se détache : il est considéré comme « pseudo-lymphoblastique ». 10 examens ont été réalisés : 4 avant toute thérapeutique, 5 en cours de traitement et 1 en période de rémission.

— 2 leucémies aiguës monoblastiques de l'adulte ont été étudiées, ce qui correspond à 3 examens : 1 avant toute chimiothérapie et 2 sous traitement spécifique.

— 1 cas de myélofibrose aiguë de l'adulte a été étudié à 3 reprises : 2 fois avant tout traitement et 1 fois au cours du traitement.

TABLEAU N° 2

RESULTATS GLOBAUX DES TESTS D'HEMOSTASE DANS 15 CAS DE LEUCEMIE AIGUE

	Plaquettes			Test d'Ivy			Rétention sur billes (test de Bowie)			Fact. 3. Plq.			T.C.K.			Fibrinogène			P.D.F.		
	↗	N	↘	↗	N	↘	↗	N	↘	↗	N	↘	↗	N	↘	↗	N	↘	↗	N	↘
L.A.L.	1	11	1	3	9	—	—	5	1	—	8	—	—	4	—	4	7	—	2	4	—
L.A. Myél. :																					
habituelle	2	1	2	3	2	—	1	2	2	—	4	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—
P. L.	—	2	—	—	2	—	—	—	2	—	1	1	—	2	—	—	2	—	1	—	—
L.A. Monob	—	1	1	1	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2	—	—	1	—	—
Myél. aiguë	1	—	1	1	1	—	1	—	1	—	1	1	—	1	—	—	2	—	—	2	—

— La numération des plaquettes est normale 15 fois, élevée 4 fois et modérément diminuée 4 fois.

— Le temps de saignement, suivant la méthode d'Ivy, est normal 15 fois, allongé 8 fois.

— On notera la relative fréquence de l'allongement du temps de saignement dans les leucoses aiguës myéloblastiques, non pseudo-lymphoblastiques.

— Le test de Bowie a été trouvé normal 7 fois, augmenté 2 fois et diminué 6 fois. On remarquera là encore la relative fréquence de sa diminution au cours des leucoses myéloblastiques.

— La disponibilité du facteur 3 plaquettaire est normale 15 fois et diminuée 2 fois.

— Le temps de céphaline-Kaolin a été retrouvé normal, chaque fois qu'il a été recherché.

— Le taux de fibrinogène est, à 11 reprises, normal et, à 7 reprises, augmenté. Il n'a pas été retrouvé une seule fois abaissé, au-dessous de 2 g/l.

— Les produits de dégradation du fibrinogène ont été retrouvés 6 fois à des taux normaux et 4 fois à des taux augmentés modérément (entre 15 et 22,4 μg/ml), mais ils n'ont pas été dosés dans les leucoses myéloblastiques non pseudo-lymphoblastiques.

TABLEAU N° 3

Vélocité d'agrégation (en pourcent) des plasmas riches en plaquettes de diverses catégories des leucoses aiguës en présence d'ADP, à diverses concentrations, par rapport à 12 PRP témoins.

	ADP (en μM)		
	5	2	0,5
L.A.L. ..... (5 examens)	29 $\pm$ 11	35 $\pm$ 8	15 $\pm$ 5
L.A. Myéloblastique ..... (6 examens)	18 $\pm$ 8	22	8 $\pm$ 5
Forme pseudo-lymphoblastique de L.A.M. .. (2 examens)	27	4	24
L.A. Monoblastique ..... (2 examens)	6	26	3
Myélofibrose aiguë ..... (1 examen)	28	16 $\pm$ 5	12
Témoins normaux ..... (12)	39 $\pm$ 9	29 $\pm$ 12	13 $\pm$ 6

Ce tableau donne les moyennes obtenues pour chaque catégorie de leucoses aiguës, examinées un certain nombre de fois, toujours cependant à la température de 37°.

On constate ainsi :

— que dans les leucoses aiguës lymphoblastiques les vélocités d'agrégation se projettent dans des limites d'autant plus normales que la concentration en ADP est plus faible.

— que dans les leucoses aiguës myéloblastiques, les vélocités sont diminuées quelle que soit la dose d'ADP mais l'hypoagrégabilité est plus marquée aux fortes doses.

— que la forme pseudo-lymphoblastique de leucose myéloblastique est hyperagrégable à faible dose d'ADP et subnormale aux doses plus fortes.

— que les leucoses monoblastiques sont très hypoagrégables à toutes les doses et sont les plus anormales des leucoses aiguës, quant au comportement de leurs plaquettes vis-à-vis de l'ADP.

— que la myélofibrose aiguë a des plaquettes normoagrégables à faible dose d'ADP et hypoagrégables aux doses plus élevées.

On remarquera également que la différence de vélocité d'agrégation est faible aux doses de 2 μM et 5 μM et cela aussi bien pour les témoins que pour les malades.

TABLEAU N° 4

Vélocité d'agrégation (en pourcent) des plasmas riches en plaquettes de diverses catégories de leucoses aiguës (comparée à une moyenne de 15 témoins) en présence de collagène, de fibrinogène bovin ou en présence de sérum obtenu après coagulation des PRP leucémiques (ou normaux) par la thrombine.

	Collagène (à 40 µg/ml)	Fibrinogène bovin (à 6 mg/ml)	Activité agrégante du sérum	
			Maximale	Résiduelle
L.A.L.	18 ± 10	15 ± 6	17 ± 13	3
L.A. Myélobl.	12 ± 6	14 ± 5	14 ± 13	2
Forme pseudo-lymphoblastique	28	15	27	7
L.A. Monobl.	2	4	3	1
Myélofibrose aiguë	2	9	4	1
Témoins	24 ± 14	19 ± 14	26 ± 14	15 ± 15

Les vélocités inscrites dans ce tableau représentent les moyennes de plusieurs examens pour chaque catégorie de leucoses. Les examens ont été faits à 37°.

— Dans la leucose aiguë lymphoblastique et dans la forme pseudo-lymphoblastique de la leucose aiguë myéloblastique, l'agrégation des plaquettes au collagène et au fibrinogène bovin est normale. L'activité agrégante du sérum maximale et résiduelle est normale dans la forme pseudo-lymphoblastique et dans les limites inférieures de la normale dans la forme lymphoblastique.

— Les résultats les plus anormaux de l'agrégation, pour les 3 inducteurs, sont notés dans la leucose aiguë monoblastique et dans la myélofibrose aiguë.

— La leucose myéloblastique donne des résultats intermédiaires entre ceux des leucoses lymphoblastique et pseudo-lymphoblastique et ceux de la leucose monoblastique. C'est avec le fibrinogène bovin que nous trouvons les résultats les plus normaux ; avec les autres inducteurs les valeurs trouvées dénotent une certaine hypo-agrégabilité.

TABLEAU N° 5

Différence de vélocité d'agrégation (en pour cent) avec ADP à 25 µM ($= V_1$) et ADP à 2,5 µM ($= V_2$) des plaquettes filtrées sur gelde sépharose en présence de différents plasmas.

Plaquettes filtrées + Plasma pauvre en plaquettes (témoin ou autologue)		$V_1 - V_2$
Témoin 1	Témoin 1	17
Témoin 2	Témoin 2	14
Témoin 3	Témoin 3	26
Témoin 4	Témoin 4	17
L.A.L. 1	Témoin	14
L.A.L. 1	L.A.L. 1	19
L.A.L. 2	Témoin	0
L.A.L. 2	L.A.L. 2	14
L.A.M. 1	Témoin	3
L.A.M. 1	L.A.M. 1	4
	Témoin	1
	Myélofibrose aiguë	0

Les plaquettes du malade ou du témoin ont été, après isolement, remises en suspension soit dans leur propre plasma, soit dans un plasma déplaquetté de sujet témoin. Cela permet d'étudier la sensibilité de l'agrégation plaquettaire à 2 doses d'ADP et l'influence du plasma autologue sur cette agrégation.

Nous constatons que la différence $V_1 - V_2$ moyenne pour les témoins est de 18,5 %.

Dans la myélofibrose aiguë et dans la leucose myéloblastique, il n'existe pas de différence marquée d'agrégabilité pour les 2 doses d'inducteur quel que soit le plasma de suspension.

Dans la leucose aiguë lymphoblastique, la réactivité des plaquettes à l'ADP est voisine de la normale. Un cas est cependant particulier (celui de L.A.L. 2) : le plasma du malade a un effet agrégant supérieur à celui du témoin.

TABLEAU N° 6

Populations plaquettaires lourdes (C + D) [en pour cent] à différents stades du traitement des leucémies aiguës.

	Avant traitement			Au cours du traitment ou en période de rémission		
L.A.L.	47	44		57	76	
L.A. Myélob.	21	33	43	11	34	68
Forme pseudo-lymphoblastique		63			52	
Myélofibrose aiguë		52			24	

Tous les examens ont été réalisés alors que les malades avaient un nombre normal de plaquettes.

Rappelons que la moyenne habituelle des populations C + D des sujets normaux est de 71 ± 9 %.

Ainsi sur 7 déterminations faites avant tout traitement, 6 fois le chiffre trouvé était anormalement bas. La seule fois où il a été trouvé normal était le cas de la leucose myéloblastique « pseudo-lymphoblastique ». Sur 7 déterminations faites au cours du traitement, 5 fois des valeurs anormales ont été trouvées. Dans 1 cas sur 2 de leucose lymphoblastique et dans 1 cas sur 3 de leucose myéloblastique des valeurs normales ont été notées.

Les 5 tableaux suivants rassemblent les résultats des fonctions plaquettaires pour chaque catégorie de leucose et pour chacune desobservations détaillées au chapitre « Matériel ».

Les circonstances cliniques, biologiques et théapeutiques de chacun des examens pratiqués sont décrites au cas correspondant de ce même chapitre « Matériel ».

TABLEAU N° 7

Etude des fonctions plaquettaires au cours de 3 cas de leucoses aiguës lymphoblastiques

	cas n° 1		cas n° 2	cas n° 3	Valeurs normales
	21-2-72	10-5-72	13-3-72	28-4-72	
Test d'Ivy	5'	6'	6'	5'	4 à 10'
Plaquettes ($\times 10^3$)	180	350	205	230	150 à 350
Vélocité d'agrégation (en %) à :					
ADP 5 μM	20	13	39	27	39 ± 9
ADP 2 μM	24	12	34	28	35 ± 8
ADP 0,5 μM	7	7	18	18	13 ± 6
Collagène	13	10	30	18	24 ± 14
Fibrinogène bovin	17	8	23	13	19 ± 14
Activité agrégante :					
maximale	9	4	30	26	26 ± 14
résiduelle	0	0	0	12	15 ± 15
Populations C + D (en %)	47	57	76	44	71 ± 9

Nous remarquons qu'un cas apparaît tout à fait normal, dans tous ses paramètres : c'est le cas n° 2. Il s'agit d'un enfant dont l'étude des fonctions plaquettaires a été réalisée au 27e mois d'une rémission, avec comme seule thérapeutique une injection mensuelle de méthotrexate intrarachidien et la prise quotidienne de phénobarbital.

Le cas n° 1 apparaît hypoagrégable aux divers inducteurs et cette hypoagrégabilité est plus marquée en période de rémission complète, sous traitement d'entretien par cyclophosphamide et cytosine qu'avant tout traitement. Il s'agit d'une leucose aiguë macrolymphoblastique.

Le cas n° 3, prolymphoblastique, est subnormal à l'ADP à forte concentration, normal à l'ADP à faible concentration et aux autres inducteurs.

TABLEAU N° 8

Etude des fonctions plaquettaires au cours de 4 cas de leucoses aiguës myéloblastiques (la forme « pseudo-lymphoblastique » fait l'objet d'un tableau séparé)

	cas n° 4 17-1-72	cas n° 5 20-3 - 31-3-72		cas n° 6 20-1 - 17-4-72		cas n° 7 25-1-72	Valeurs normales
Plaquettes ($\times 10^3$)	70	355		345	125	620	150 à 350
Test d'Ivy	12'	6'		10'	> 23'	> 25'	4 à 10'
Vélocité d'agrégation (en %) à :							
ADP 5 μM	13	28	15	24	11	18	39 ± 9
ADP 2 μM	12	24	15	19	7	17	35 ± 8
ADP 0,5 μM	10	15	13	7	4	1	13 ± 6
Collagène	11	12	10	20	1	18	24 ± 14
Fibrinogène bovin	7	17	8	20	13	18	19 ± 14
Activité agrégante :							
maximale	22	25	31	16	0	3	26 ± 14
résiduelle	9	0	5	1	0	0	15 ± 15
Populations C + D (en %).	34	43	33	21	11	68	71 ± 9

Dans tous les cas, il existe une hypoagrégabilité aux doses fortes et moyennes d'ADP, une normoagrégabilité au fibrinogène bovin.

Le cas le plus anormal est le cas n° 6 du 17-4-1972 . il s'agit d'une leucose pauciblastique de l'enfant, associant des troubles de maturation de la lignée rouge, et en période de rémission mais sous traitement d'entretien par 6 mercaptopurine et méthylglyoxal. C'est aussi dans ce cas que le taux des plaquettes lourdes a été trouvé le plus bas et que le temps de saignement a été trouvé le plus allongé.

La différence qui existe entre les vélocités d'agrégation des 30 et 31 mars pour le cas n° 5 peut s'expliquer par le fait que 48 heures de traitement par « 22.050 » (dérivé de la rubidomycine) stparent les deux examens.

Notons aussi que dans un cas (n° 7), les populations jeunes sont normales alors même que le temps de saignement est très long. Cependant l'agrégation à l'ADP et à la thrombine est franchement anormale. L'examen a été pratiqué en période de rechute et en climat infectieux. Peut-être s'agit-il de plaquettes jeunes mais peu fonctionnelles ? L'augmentation du nombre de plaquettes est peut-être aussi à mettre sur le compte de l'infection.

TABLEAU N° 9

Etude des fonctions plaquettaires au cours d'un cas de leucose aiguë myéloblastique à forme « pseudo-lymphoblastique »

	Cas n° 8		Valeurs normales
	10-1-72	24-3-72	
Plaquettes ($\times 10^3$)	180	200	150 à 350
Test d'Ivy	8'	10'	4' à 10'
Vélocité d'agrégation (en %) à :			
ADP 5 μM	27	27	39 ± 9
ADP 2 μM	29	24	35 ± 8
ADP 0,5 μM	29	20	13 ± 6
Collagène	28	12	24 ± 14
Fibrinogène bovin	—	15	19 ± 14
Activité agrégante :			
maximale	29	24	26 ± 14
résiduelle	4	9	15 ± 15
Populations C + D (en %) ..	63	52	71 ± 9

Dans cette forme de leucémie, les anomalies fonctionnelles plaquettaires sont très réduites. L'agrégation à l'ADP semble non influencée, lors du premier examen, peu influencée lors du deuxième, par les doses de cet inducteur ; de telle sorte que, le 10 janvier, il existe une hyperagrégabilité pour 0,5 μM, une normoagrégabilité pour 2 μM et une hypoagrégabilité pour 5 μM : les plaquettes paraissant agrégées à leur maximum dès les faibles doses. Pour les autres inducteurs, l'agrégation plaquettaire est normale ou subnormale. Les populations plaquettaires jeunes sont diminuées modérément en mars 1972 ; la malade a reçu depuis quelques semaines un traitement d'entretien par méthotrexate et 6 mercaptopurine.

TABLEAU N° 10

Etude des fonctions plaquettaires au cours de deux cas de leucose aiguë monoblastique

	Cas n° 9	Cas n° 10	Valeurs normales
Plaquettes ($\times 10^3$)	275	120	150 à 350
Test d'Ivy	7'	> 25'	4' à 10'
Vélocité d'agrégation (en %) à :			
ADP 5 μM	13	0	39 ± 9
ADP 2 μM	8		35 ± 8
ADP 0,5 μM	7		13 ± 6
Collagène	5	0	24 ± 14
Fibrinogène bovin	—	4	19 ± 14
Activité agrégante :			
maximale	5	0	26 ± 14
résiduelle	0	0	15 ± 15
Populations C + D (en %) ..	—	—	

Il existe une très importante hypoagrégabilité voire une inagrégabilité des plaquettes aux divers agents agrégants.

TABLEAU N° 11

Etude des fonctions plaquettaires au cours d'un cas de myélofibrose aiguë

	Cas n° 11		Valeurs normales
	1-1972	5-1972	
Plaquettes ($\times 10^3$)	440	110	150 à 350
Test d'Ivy		15'	4' à 10'
Vélocité d'agrégation (en %) à :			
ADP 5 μM	28	4	39 ± 9
ADP 2 μM	22	3	35 ± 8
ADP 0,5 μM	12	1	13 ± 6
Collagène	4	0	24 ± 14
Fibrinogène bovin	15	13	19 ± 14
Activité agrégante :			
maximale	3	0	26 ± 14
résiduelle	1	0	15 ± 15
Populations C + D (en %) ..	52	24	71 ± 9

Le premier bilan, en janvier, révèle une hypoagrégabilité modérée aux doses fortes et moyennes d'ADP, une forte hypoagrégabilité au collagène et à la thrombine, une isoagrégabilité à faible dose d'ADP et au fibrinogène bovin. A cette période le malade est sans traitement.

Le deuxième examen, 4 mois plus tard, alors que le malade est sous hydroxyurée et 6 mercaptopurine révèle une inagrégabilité plaquettaire aux différents agents agrégants (fibrinogène mis à part). Les populations plaquettaires sont très basses. en ce qui concerne les plaquettes jeunes et lourdes.

DISCUSSION

Des études entreprises au cours de ces dernières années sur les fonctions plaquettaires au cours d'hémopathies malignes ont permis de constater l'existence d'anomalies diverses.

En 1925, Minot et Buckman remarquent que dans les leucémies aiguës le purpura pouvait précéder la thrombopénie.

Friedman, Schwartz et Leithold ont décrit en 1964 des anomalies de la thromboplastinoformation précédant parfois de plusieurs années l'invasion leucémique.

En 1968, Zittoun et Samama décrivent un cas de leucose aiguë myéloblastique avec temps de saignement élevé, anomalies de la disponibilité du facteur 3 plaquettaire et de l'agrégation.

En 1971, Mme Sultan et M. Caen émettent l'hypothèse, à la suite de l'étude d'un grand nombre de cas de leucoses, que dans les leucoses aiguës lymphoblastiques l'anomalie fonctionnelle, lorsqu'elle existe, est liée au plasma alors que dans les leucoses aiguës myéloblastiques, l'anomalie fonctionnelle, quasi constante, est liée à une thrombopathie acquise.

En 1972, Cowan et Haut étudient les fonctions plaquettaires au cours de leucémies aiguës non lymphoblastiques. Mais cette étude porte le plus souvent sur des malades dont le taux de plaquettes est inférieur à 100.000. Quand on sait les difficultés d'interprétation des couches d'agrégation lorsque le taux des plaquettes est bas, on est obligé d'accepter avec critique leurs résultats. Ces auteurs admettent que lors des leucoses aiguës non lymphoblastiques, il existe une anomalie de membrane des plaquettes semblable à celle qui est reconnue dans la thrombasthénie constitutionnelle. A cette anomalie de membrane, et peut-être à cause d'elle, se trouve également une anomalie de libération des constituants de la cellule. Enfin Cowan et Haut constatent que les anomalies fonctionnelles rencontrées au cours des leucoses aiguës myéloblastiques, à leur période initiale, disparaissent ou du moins régressent en période de rémission de la maladie.

Nous avons pu étudier au cours de ces 18 derniers mois 15 malades atteints de leucémie aiguë. Ces malades étaient d'âge différent ; leur maladie était de divers types cytologiques et nous avons essayé de comprendre le désordre fonctionnel observé lorsque désordre il y avait. Si quelques grands types d'anomalies sont constatés dans tel cas de leucose aiguë et non retrouvés dans tel autre cas, force nous est de reconnaître qu'il n'y a que peu de corrélations entre le type d'anomalie constatée et le type cytologique de la leucose.

Dans les leucoses aiguës myéloblastiques, les anomalies fonctionnelles sont fréquentes, voire constantes. Il existe une hypoagrégabilité à l'ADP, quelle qu'en soit la dose, traduisant la non-réactivité de la plaquette au stimulant le plus physiologique de l'agrégation. En présence de collagène, les résultats sont plus mitigés : dans certains cas, on note une hypoagrégabilité, traduisant donc un trouble de libération de l'ADP intrinsèque alors que dans d'autres cas la libération peut être tenue comme normale.

Le fibrinogène bovin donne des résultats parallèles à ceux obtenus avec le collagène (à l'exception d'un cas [cas n° 6] où l'agrégation au fibrinogène bovin est normale, alors que sous collagène elle est franchement anormale). L'activité agrégante du sérum est toujours perturbée quant à l'activité résiduelle mais est dans certains cas normale quant à l'activité maximale.

— Parmi les cas étudiés, le plus pathologique correspond au cas n° 6 d'avril 1972. Il s'agissait d'une leucémie aiguë paucimyéloblastique sous traitement par 6 mercaptopurine et méthylglyoxal. Faut-il incriminer les drogues utilisées pour expliquer le trouble d'agrégation ? C'est en effet, alors que les désordres hématologiques de type leucosique s'amélioraient que les anomalies plaquettaires prennent toute leur ampleur. Il est cependant à noter que la lignée rouge présentait outre une hyperplasie médullaire, un trouble de maturation, au moment de l'examen et, il n'est pas interdit de penser que le trouble de maturation pouvait aussi intéresser la lignée mégacaryocytoplaquettaire, donnant naissance à des plaquettes fonctionnellement anormales. Ce fait pourrait être corroboré par le faible pourcentage de plaquettes lourdes (11 %, soit le chiffre le plus bas de toute notre étude). L'étude des plaquettes en microscope électronique montre une morphologie normale mais des granules anormaux. L'étude des plaquettes filtrées permet de constater que l'anomalie de libération de l'ADP intrinsèque n'est pas modifiée par un plasma témoin. Tous ces faits permettent d'évoquer la thrombopathie.

— L'étude des plaquettes des leucoses aiguës myéloblastiques, avant toute thérapeutique a permis de noter l'existence de tels troubles quoique parfois moins importants que pour le cas n° 6.

Lorsque d'importants troubles fonctionnels étaient notés dès le début de la maladie, on les retrouvait en période de rémission.

— Une forme particulière de leucose aiguë myéloblastique mérite d'être individualisée : c'est la forme pseudo-lymphoblastique (cas n° 8). L'aspect des cellules malignes en May Grünwald Giemsa est celui de lymphoblastes alors qu'en cytochimie les éléments sont peroxydases positives. Il s'agit donc de blastes indifférenciés, de type microhémoblastes. Dans cette forme le bilan fonctionnel plaquettaire est pratiquement normal ; tout juste peut-on noter que l'on n'augmente pas l'agrégabilité plaquettaire en augmentant les doses d'ADP, comme si les plaquettes agrégeaient à leur maximum dès les faibles doses de cet inducteur. Cette égalité de réaction est surtout marquée à la période initiale de la maladie. L'agrégation sous l'influence des autres inducteurs peut être considérée comme étant dans les limites de la normale.

Cette forme de leucose aiguë mérite bien sur le plan plaquettaire, d'être dissociée des autres formes de leucoses aiguës myéloblastiques. Les populations plaquettaires restent dans des valeurs normales ou subnormales.

Au cours des leucoses aiguës lymphoblastiques, l'étude des fonctions plaquettaires s'est révélée normale ou subnormale, aussi bien en début de la maladie, en période préthérapeutique, qu'en période de rémission, aussi bien lorsque l'étude est faite à 24° (résultats non reproduits dans cette thèse) que lorsqu'elle est faite à 37°. Cependant le chiffre des populations plaquettaires n'est pas toujours normal.

— Un cas mérite d'être individualisé, c'est le cas n° 1 (LEV. Y.) : On constate en effet une importante hypoagrégabilité à l'ADP, que celle-ci soit extrinsèque ou intrinsèque ; peut-être d'ailleurs que dans le cas de l'ADP intrinsèque, il s'agit d'un trouble de libération du contenu plaquettaire sous l'influence des inducteurs (collagène, thrombine). A la période de rémission, les perturbations fonctionnelles sont encore plus marquées. Peut-on expliquer les anomalies de ce cas ? Le traitement par cyclophosphamide et cytosine, de la phase de rémission, joue-t-il un rôle dans l'accentuation des désordres fonctionnels ? peut-être, mais les désordres existaient antérieurement à leur administration. Le type cytologique peut-il intervenir ? il serait plus logique de penser que la forme prolymphoblastique, de pronostic plus réservé, soit la plus perturbée, or il n'en est rien : le cas n° 3 est précisément de ce type cytologique et l'étude fonctionnelle plaquettaire révèle des résultats quasi-normaux, le cas n° 1 étant de type macrolymphoblastique. Une autre hypothèse, assez séduisante, consiste à faire intervenir le plasma du malade et d'admettre qu'il exerce un effet inhibiteur vis-à-vis des plaquettes fonctionnellement normales. Cette hypothèse est vérifiée par l'étude de l'agrégation sous ADP des plaquettes isolées du malade remises en suspension soit dans leur propre plasma, soit dans un plasma témoin, le plasma du malade semblant rendre moins agrégable les plaquettes.

Les leucoses aiguës monoblastiques sont caractérisées sur le plan fonctionnel plaquettaire par d'importantes perturbations : anomalies de réactivité à l'ADP, anomalie de libération du contenu plaquettaire. Ces anomalies sont probablement dues à une anomalie de membrane, semblable à celle qui est reconnue dans la thrombasthénie constitutionnelle de Glanzmann, doublée d'une thrombopathie de libération. Cette dernière peut être due soit à une réduction du pool de libération, soit à l'inaptitude pour l'agent agrégant d'agir au niveau de ce pool pour en libérer le contenu.

Il est vrai que l'évolution presque toujours suraiguë de ce type de leucose nous amène à penser qu'au moment du bilan s'installait déjà une mégacaryocytopénie que les numérations de plaquettes viennent confirmer dans les jours suivants.

Les perturbations biologiques résultant de l'insuffisance rénale (cas n° 10) viennent encore accentuer les désordres plaquettaires, puisque l'on sait que l'adénosine est inhibée dans son incorporation plaquettaire par les produits du catabolisme azoté.

Le saignement, très fréquent dans ces formes de leucoses aiguës est dû autant à la thrombopénie rapidement constituée, qu'aux anomalies qualitatives constamment retrouvées.

On rapprochera des leucoses monoblastiques, la myélofibrose aiguë que nous avons étudiée (cas n° 11) et cela pour deux raisons : d'une part l'aspect, en cytochimie, estérases positives, des blastes du frottis médullaire, d'autre part du fait des anomalies fonctionnelles des plaquettes. Celles-ci, en effet, sont hypoagrégables lors du premier examen

en janvier 1972, le malade n'ayant encore reçu aucun traitement efficace ; elles sont pratiquement inagrégables, quelques mois plus tard, le malade étant sous traitement par hydroxyurée et 6 mercaptopurine. Entre ces deux examens sont intervenues des hémorragies digestives difficiles à juguler. On sait, depuis les travaux de Caen, Sultan et Delobel, en 1969, que dans les syndromes myéloprolifératifs, dont le cas relaté est une forme acutisée, il existe un trouble de l'agrégation lié à un défaut de libération des nucléotides agrégants et une anomalie plasmatique responsable de la dégradation exagérée de l'ADP. Il est en effet à noter que ces leucoses très anormales sur le plan fonctionnel plaquettaire (leucoses monoblastiques et transformation aiguë d'un syndrome myéloprolifératif) sont des leucoses hyperleucocytaires ; et sous l'influence de la chimiothérapie une lyse cellulaire importante libère des enzymes leucocytaires ou plaquettaires venant dégrader rapidement l'ADP.

Ainsi donc, il semble que l'on puisse reconnaître au sein des leucoses aiguës, des anomalies qualitatives des plaquettes, indépendamment des anomalies quantitatives. Ces anomalies qualitatives sont de divers types, portant sur l'adhésion, sur l'agrégation, sur la libération. Elles sont très marquées pour les leucoses aiguës monoblastiques et la transformation aiguë du syndrome myéloprolifératif, marquées pour les leucoses aiguës myéloblastiques, peu marquées voire absentes pour les leucoses aiguës lymphoblastiques et pour la forme « pseudo-lymphoblastique » de la leucose myéloblastique.

Peut-être convient-il de noter que ces « thrombopathies » acquises peuvent résulter soit d'une plaquette défaillante parce que provenant d'un mégacaryocyte lui-même anormal soit d'une inhibition exercée sur la libération plaquettaire par un plasma renfermant des substances inhibitrices (produits du catabolisme protidique, enzymes catabolisant l'ADP et libérés lors de destruction massive de cellules sanguines...).

La mégacaryocytopathie est prouvée dans certains cas : les études approfondies de Mme Breton-Gorius, B. Dreyfus, J. Caen et collaborateurs en 1971 ont permis d'en noter l'existence au cours de certaines hémopathies dyéloïdes malignes, dont un cas de leucémie myéloblastique. Les auteurs ont en effet constaté, une baisse de la ploïdie entraînant des micro-mégacaryocytes, un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique, un défaut de production des membranes de démarcation, une raréfaction de la fabrication des granulations, une synthèse anormale de glycogène.

CONCLUSIONS

L'étude de 11 cas de leucose aiguë ayant avant tout traitement un nombre normal de plaquettes (3 cas de leucose aiguë lymphoblastique, 5 cas de leucose aiguë myéloblastique et 3 cas de leucose aiguë monoblastique) permet de formuler quelques conclusions sur les anomalies plaquettaires qualitatives observées dans ces hémopathies malignes.

1° Dans la leucose aiguë lymphoblastique :
— typique de l'enfant : aucune anomalie fonctionnelle n'a été constatée.

— dans une forme prolymphoblastique : il existe une dissociation entre l'hypoagrégabilité des plaquettes en suspension dans leur propre plasma et l'hyperagrégabilité des plaquettes filtrées sur sépharose.

— dans une forme macrolymphoblastique de l'adulte : il existe des anomalies fonctionnelles des plaquettes lorsqu'elles sont dans leur propre plasma, et des modifications des populations plaquettaires qui se trouvent en plus grande partie légères. Mais si les plaquettes sont étudiées après filtration elles se révèlent fonctionnellement normales. On peut donc tenir dans ces deux derniers cas le plasma du malade comme responsable de l'inhibition de l'agrégation.

2° Dans la leucose aiguë myéloblastique, deux types d'anomalies peuvent se rencontrer.
— dans trois cas, examinés avant traitement spécifique ou en période de rémission, il existe des anomalies fonctionnelles plaquettaires associées à une modification des populations, sans qu'il soit possible de discerner s'il s'agit d'une thrombopathie acquise à pool vide ou d'une thrombopathie de libération.

— dans deux cas, dont l'un est une forme pseudo-lymphoblastique les fonctions plaquettaires sont pratiquement normales.

Dans ce groupe, où tous les blastes sont peroxydases positifs, une hétérogénéité du comportement plaquettaire est soulignée qui pourrait peut-être correspondre à différents types.

3° Dans la leucose aiguë monoblastique, dont trois cas ont été étudiés (deux étant monoblastiques d'emblée et un étant une transformation monoblastique d'un syndrome myélo-prolifératif), les plaquettes sont doublement anormales : elles ont une réactivité à l'ADP fortement diminuée et une diminution du processus de libération.

4° Bien que, habituellement, nous nous soyons mis, pour cette étude, à l'écart de toute période thérapeutique, il n'est pas déraisonnable de concevoir que certaines anomalies fonctionnelles soient liés à des désordres importants de l'environnement plasmatique des plaquettes touchant non seulement les facteurs de coagulation, mais également les nucléosides, les dérivés du catabolisme azoté, les immunoglobulines, qui peuvent intervenir habituellement en tant qu'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

5° Etant donné que le groupe des leucoses aiguës à nombre normal de plaquettes représente peut-être un type où l'atteinte quantitative mégacaryocytaire est tardive, un désordre fonctionnel plaquettaire lié à la constitution de la mégacaryocytopénie ne peut être exclu dans les formes myéloblastiques et monoblastiques dans lesquelles nous l'avons constaté.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur Jean BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

Les références présentées ont été volontairement limitées à ce qui nous a directement servi dans notre travail.

1. ALLAIN J.P. et CAEN J. — L'analyse des fonctions plaquettaires. Mesure de l'activité coagulante des plaquettes appelée Facteur 3. — Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 12, 736, 1967.

2. BOOYSE F.M., RAFELSON Jr. M.E. — Protein synthesis and Platelet function. — Dans « Dynamics of thrombus formation and dissolution », Ed. S.A. Johnson, MM. Guest, J.B. Lippincott Cy, Phil. 149, 1969.

3. BORN G.V.R. — Mechanisms of platelet aggregation and of its inhibition by adenosine derivatives. — Fed. Proceed, 26, 115, 1967.

4. BOWIE E.J.W., OWEN C.A., THOMPSON J.H. et DIDISHEIM P. — Platelet adhesiveness in Von Willebrand's disease. — Amer. J. Clin. Path., 52, 69, 1969.

5. BRETON GORIUS J., DREYFUS B., JEANNEAU C., BESSON P., RENDU F. et CAEN J. — Mégacaryocytopathies acquises. Anomalies ultrastructurales des mégacaryocytes et des plaquettes dans 4 cas d'hémopathie myéloïdes malignes.

6. CAEN J. — Thrombopathie avec défaut d'adhésion au collagène. — Actualités hématologiques 1969.

7. CAEN J.P., JEANNEAU C., FRANCOU C., RENDU F. — Mégacaryocytoasthenis and mégacaryocytopathy, new names, old diseases. Symposium « the role of platelets in haemostasis and thrombosis ». Prague, 14 - 16-6-71. — Abstracts, p. 6.

8. CAEN J. et MICHEL H. — Agrégation des plaquettes à l'ADP. — Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 9, 999, 1964.

9. CAEN J., SULTAN Y. et DREYFUS B. — Etude des fonctions plaquettaires dans 7 cas d'anémie réfractaire. — Nouvelle Rev. Franç. Hémat., 9, 123, 1969.

10. CAEN J., LARRIEU M.J. et SAMAMA M. — L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique. — Expansion Scientifique, Paris, 1968.

11. CAEN J., SINAKOS Z., SULTAN Y., VAINER H. et BERNARD Jean. — Les troubles du fonctionnement des plaquettes dans les leucémies myéloïdes chroniques. — Nouvelle Revue Française Hémat., 5, 719, 1966.

12. CAEN J., SULTAN Y. et DELOBEL J. — Les thrombopathies acquises. — Nouvelle Rev. Franç. Hémat., 9, 553, 1969.

13. CAEN J. et LEGRAND Y. — L'analyse des fonctions plaquettaires. Adhésion et agrégation des plaquettes au collagène purifié. — Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 13, 208, 1968.

14. COWAN D.H. et HAUT M.J. — Platelet's function in acute leukemia. — J. Lab. Clin. Méd., 79, 893, 1972.

15. CRONBERG S. et CAEN J.P. — Release reaction in washed platelet suspensions induced by Kaolin and other particles. — Scand. J. Haematol., 8, 151, 1971.

16. DAVEY M.G. et LUSCHER E.F. — Release reactions of human platelets induced by thrombin and other agents. — Biochim. Biophys. Acta, 165, 490, 1968.

17. DIDISHEIM P. et BUNTEUG D. — Abnormal platelet function in myelofibrosis. — Amer. J. Clin. Path., 45, 566, 1965.

18. FREIREICH E.J. — Effectiveness of platelet transfusion in leukemia and aplastic anemia. — Transfusion, 6, 50, 1966.

19. FRIEDMAN, SCHWARTZ S.O. et LEITHOLD. — Platelet function defects with bleeding as Early manifestation of acute Leukaemia. — Arch. Int. Med. Chicago, 113, 177, 1964.

20. HAGUENAU F., HOLLMANN K.H., LEVY J.P., BOIRON F. — Etude au microscope électronique des plaquettes sanguines dans les leucémies humaines. — J. Microscopie, 2, 529, 1963.

21. HARRISON M.J.G., EMMONS P.R. et MITCHELL J.R.A. — The effect of white cells on platelet agregation. — Thromb. Diath. Haemorrh., 16, 105, 1966.

22. HOLMSEN H., DAY H.J. et STORM E. — Adénine nucléotide métabolism of blood platelets. VI. Subcellular localization of nucléotide pools with different functions in the platelet release reaction. — Biochim. Biophys. Acta, 1969.

23. HOLMSEN H. et WEISS H.J. — Hereditary defect in the platelet release reaction caused by a deficiency in the storage pool of platelet adenine nucléotides. — Brit. J. Haemat., 19, 643, 1970.

24. HUGUES J. — Plaquettes sanguines et structure du vaisseau. — Nouvelle Rev. Franç. Hémat., 9, 529, 1969.

25. KARPATKIN S. — Hétérogénéity of human platelets. Metabolic and kinétic évidence suggestive of young and old platelets. 1969 (personal communication).

26. KASER-GLANZMANN R. et LESCHER E.F. — The mechanism of platelet aggregation in relation to hemostasis. — Thrombos. Diathes. Haemorrh., 7, 480, 1962.

27. LARRIEU M.J., INCEMANS et MARDER V. — Action des produits de dégradation du fibrinogène sur les fonctions plaquettaires. — Nouv. Rev. Franç. Hémat., 7, 691, 1967.

28. LEVY-TOLEDANO S., RENDU F., BESSON P. et CAEN J — Aggregation of human gel- filtered platelets. Requirement of apyrase and proteins. — Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 17, 513, 1972.

29. MINOT et BUCKMAN. — The blood platelets in the leukemias. — Am. J. Med. Sci., 169, 477, 1925.

30. RABINER F.S. et HRODECK O. — Platelet factor 3 in normal subjects and patients with rénal failure. — J. Clin. Invest., 47, 901, 1968.

31. RENDU F., RODRIGUEZ-ZEBALLOS et CAEN J. — Effecteurs de l'agrégation et populations plaquettaires. — Path. Biol., 1972.

32. SAMPSCH W.I. — Mégakaryocyte abnormality of myéloprolifération disorders. — Clin. Res., 19, 135, 1971.

33. SULTAN Y. et CAEN J. — Platelet dysfunction in preleukaemic states in various types of leukaemia. — N. Y. Ac. Sciences, 1972.

34. SULTAN Y. et CAEN J. — Role of platelets and plasmatic factors in platelet dysfunction. 12th Cong. Intern. Hematol. New York, 1968 (Abstracts).

35. SULTAN Y., DELOBEL J. et CAEN J. — Anomalies de l'hémostase primaire au cours des leucémies myéloïdes chroniques et des autres syndromes myéloprolifératifs. — Actualités hématologiques, 1969, 3e série.

36. ZITTOUN R., BERNARDOU et SAMAMA M. — Hyperplasie mégacaryocytaire et anomalies qualitatives de la lignée mégacaryocytoplaquettaire au cours d'une leucémie aiguë myéloblastique. — Sem. Hôp. Paris, 44, 183, 1968.

Imprimerie PINCEMIN
Versailles